



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

دانشکده پزشکی

گزارش نهایی پایان نامه دوره دکترای حرفه ای پزشکی

**بررسی همبستگی سرواپیدمیولوژی کلامیدیا نومونیا**

**و هلیکوباکتر پیلوری با تراکم معدنی استخوان در**

**زنان یائسه بندر بوشهر**

دانشجو

کتایون رئیسی دهکردی

استاد راهنما

دکتر ایرج نبی پور - استادگروه داخلی و غدد درون ریز

استاد مشاور

دکتر محمد رضا کلانتر هرمزی - استادیار گروه داخلی و غدد درون ریز

این طرح با تصویب و حمایت مالی حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و

خدمات بهداشتی درمانی بوشهر اجرا گردیده است.

سید الشہداء علیہ السلام

**تقدیم به پدرم**

**کوهی استوار و حامی من در تمام طول زندگی**

**و**

**تقدیم به مادرم**

**سنگ صبوری که الفبای زندگی به من آموخت**

**و**

**به تمام آزاد مردانی که نیک می اندیشند و عقل و منطق را پیشه  
خود نموده و جز رضای الهی و پیشرفت و سعادت جامعه، هدفی  
ندارند.**

**با تشکر فراوان از اساتید گرانقدرم**

**جناب آقای دکتر ایرج نبی پور**

**و**

**جناب آقای دکتر محمدرضا کلانتر هرمزی**

**که از ابتدای انتخاب این موضوع تا انتهای انجام  
این تحقیق با مساعدت و راهنمایی های مستمر خود  
اینجانب را هدایت نمودند و در کمال صبر و حوصله  
بنده را در تمام مراحل این تحقیق یاری نموده و از  
رهنمودهای خویش بهره مند ساختند.**

## چکیده:

**هدف:** هدف از این مطالعه بررسی نقش پیشگویی کننده عفونت با کلامیدیا پنومونیا و هلیکوباکتریلوری در ایجاد پدیده استئوپروزیس و از دست دادن استخوان در زنان یائسه سالم با گذر زمان می باشد.

**روش کار:** در یک مطالعه جمعیتی از ۲۵۰ زن یائسه ایرانی (با میانگین سنی  $58.7 \pm 7.5$ ) سطح سرمی RANKL, OPG, CrossLAP و استئوکلسین اندازه گیری شد. BMD از نواحی لومبار ( $L_2, L_4$ ) و پروگزیمال فمور با روش جذب سنجی دوگانه با اشعه X اندازه گیری شد. آنتی بادی IgG ضد کلامیدیا پنومونیا و هلیکوباکتریلوری با روش ELISA اندازه گیری شد.

**نتایج:** رابطه ای میان سرولوژی مثبت با IgG ضد کلامیدیا پنومونیا و هلیکوباکتریلوری با BMD تعادل یافته با سن و BMI یافت نشد و در سطح مطالعه طولی نیز که زنان یائسه مورد مطالعه پنج سال بعد از لحاظ تراکم معدنی استخوان مورد ارزیابی مجدد قرار گرفتند رابطه ای میان مثبت بودن سرولوژی بر ضد کلامیدیا پنومونیا و هلیکوباکتریلوری با میزان تغییرات از دست دادن تراکم معدنی استخوان به دست نیامد.

**نتیجه گیری:** سرولوژی مثبت برای کلامیدیا پنومونیا و هلیکوباکتریلوری توام با ازدست دادن تراکم معدنی استخوان و تغییرات در متابولیسم پایه استخوان همراه نمی باشد.

**واژگان کلیدی:** کلامیدیا پنومونیا، هلیکوباکتریلوری، استئوپروزیس، زنان یائسه

## فهرست مطالب

فصل اول : مقدمه

بخش اول : کلیات

- پوکی استخوان ..... ۲
- پاتورنزیس ..... ۳
- عوامل خطر ..... ۵
- تشخیص ..... ۸
- درمان ..... ۱۱
- کلامیدیا پنومونیا ..... ۱۴
- اپیدمیولوژی ..... ۱۵
- انتقال ..... ۱۶
- یافته های بالینی ..... ۱۶

ارتباط با :

- بیماریهای مزمن ریه ..... ۱۸
- بیماری های گوش حلقی ..... ۱۸
- آسم ..... ۱۹
- آترواسکلروزیس ..... ۲۰
- بیماری های نورولوژیک ..... ۲۳
- بیماری های روماتولوژی مزمن ..... ۲۵

- بیماری های مزمن گوناگون ..... ۲۷
- هلیکوباکتر پیلوری ..... ۳۰
- اپیدمیولوژی ..... ۳۰
- انتقال ..... ۳۱
- فاکتورهای خطر برای عفونت ..... ۳۲
- تشخیص ..... ۳۳

ارتباط با :

- دیابت شیرین ..... ۳۴
- هایپاراتیروئیدیسم ..... ۳۵
- چاقی ..... ۳۵
- بیماریهای تیروئید ..... ۳۵
- دیس لیپیدمی ..... ۳۶
- بیماری های عروقی ..... ۳۷
- بیماری های پوستی ..... ۳۸
- بیماری های نورولوژیک ..... ۳۹

بخش دوم : بیان مسئله ..... ۴۴

بخش سوم : اهداف اصلی و فرعی ..... ۴۷

فصل دوم : بررسی متون

- بررسی متون ..... ۴۹

## فصل سوم : مواد و روش کار

- روش انجام کار ..... ۵۸

## فصل چهارم : نتایج

- نتایج ..... ۶۴

## فصل پنجم : بحث و نتیجه گیری

- بحث و نتیجه گیری ..... ۶۷

منابع ..... ۷۵

چکیده انگلیسی ..... ۱۰۴

پیوست ها

جداول ..... ۱۰۶

مقاله ..... ۱۱۲



## فهرست جداول :

جدول ۱: مشخصات پایه ۲۵۰ زن یائسه که براساس سرولوژی مثبت و منفی کلامیدیاپنومونیا

تقسیم شده اند..... ۱۰۶

جدول ۲: مشخصات پایه ۲۵۰ زن یائسه که براساس سرولوژی مثبت و منفی هلیکوباکتریلوری

تقسیم شدند..... ۱۰۷

جدول ۳: ارتباط آنالیز رگرسیون خطی چندگانه میان BMD گردن فمور و لومبار با سرولوژی

مثبت کلامیدیاپنومونیا و هلیکوباکتریلوری به دو مدل تعدیل یافته با سن و BMI و غیر

تعدیل یافته..... ۱۰۸

جدول ۴: آنالیز رگرسیون لجستیک دوگانه برای پوکی استخوان (به عنوان متغیر وابسته) و

سرولوژی مثبت کلامیدیاپنومونیا و هلیکوباکتریلوری (به عنوان متغیر کمکی) تعدیل یافته با

سن و BMI..... ۱۰۹

جدول ۵: ارتباط آنالیز رگرسیون خطی چندگانه میان تغییرات BMD گردن فمور و لومبار با

سرولوژی مثبت کلامیدیاپنومونیا و هلیکوباکتریلوری به دو مدل تعدیل یافته با سن و BMI و

غیر تعدیل یافته در مدت زمان ۵.۸ سال..... ۱۱۰

جدول ۶: آنالیز رگرسیون لجستیک دوگانه برای پوکی استخوان (به عنوان متغیر وابسته) و

سرولوژی مثبت کلامیدیاپنومونیا و هلیکوباکتریلوری (به عنوان متغیر کمکی) تعدیل یافته با

سن و BMI..... ۱۱۱

## فصل اول

# مقدمه

## ۱-۱. کلیات :

### ۱-۱-۱. پوکی استخوان

پوکی استخوان یک بیماری با مشخصه کاهش توده استخوانی و زوال ساختمانی بافت استخوان

با افزایش عارضه در شکنندگی استخوان و یافتن استعداد به شکستگی است. (۱)

پوکی استخوان به عنوان یک خطر برای حدود ۵۵ درصد از مردم با سن ۵۰ سال و بالاتر

در نظر گرفته می شود در حالی که ۸۰ درصد از این جمعیت خانم ها هستند. (۲)

به طور جهانی حدود ۲۰۰ میلیون زن پوکی استخوان دارند . در آماری دیگر بیشتر از یک سوم

جمعیت زنان و یک پنجم مردان یک یا بیشتر شکستگی ناشی از پوکی استخوان را در طول

زندگی خود متحمل می شوند. (۳)

محل های معمول برای شکستگی شامل جسم مهره ها، دیستال رادیوس ، پروگزیمال فمور ،

پروگزیمال هومروس است. (۳) همه شکستگی های ناشی از پوکی استخوان ناتوانی بیماران را

افزایش می دهد با این حال شکستگی های هیپ و مهره ها با مرگ و میر جدی مرتبط

هستند. (۴)

افراد مسن سریعترین جمعیت در حال رشد در جهان هستند و با افزایش سن توده استخوانی

کاهش می یابد و خطر شکستگی افزایش می یابد. (۵)

پوکی استخوان به عنوان یک بیماری اسکلتی تعریف می شود که با مخاطره انداختن قدرت

استخوانی خطر شکستگی افزایش می یابد که این مشکل سلامتی اساسی در بین جهان

است. (۶) بار اجتماعی و اقتصادی پوکی استخوان به علت افزایش جمعیت جهان به طور

یکنواخت در حال افزایش است. (۵) در حال حاضر بیشتر از ۱۰ میلیون نفر در امریکا تحت تاثیر قرار دارند. پوکی استخوان در حال گسترش به حدود ۱۴ میلیون بزرگسال بالای ۵۰ سال در سال ۲۰۲۰ است. (۷)

## ۱-۱-۱. پاتوژنزیس

یائسگی شروع کننده فاز از دست رفتن استخوان در زنان است که می تواند با جایگزینی استروژن پیشگیری شود (۸ و ۹) و واضحاً در اثر از دست رفتن عملکرد تخمدان ها ناشی می شود. در حین دوره گذار یائسگی اندازه استرادیول سرم به ۱۰٪- ۱۵٪ اندازه قبل از یائسگی کاهش می یابد همچنین اندازه استرون سرم و استروژن چهار برابر ضعیفتر، به حدود ۲۵٪ تا ۳۵٪ قبل از یائسگی کاهش می یابد. (۱۰) اندازه تستوسترون نیز به دنبال یائسگی کاهش می یابد. (۱۱)

جذب استخوان که با مارکهای بیوشیمیایی مشخص می شود در یائسگی ۹۰٪ افزایش می یابد در حالی که مارکهای ساخت استخوان تنها ۴۵٪ افزایش می یابد. (۱۲) این عدم تعادل بین جذب استخوان و ساخت آن منجر به افزایش از دست رفتن استخوان می شود. این ازدست رفتن سریع در این فاز تولید جریان افزایش یافته کلسیم از استخوان به فضای خارج سلولی می کند اما از هایپرکلسیمی توسط ترشح جبرانی افزایش یافته کلسیم ادراری جلوگیری می شود. (۱۳) و جذب کلسیم از روده ها به وسیله مهار جزئی ترشح هورمون پاراتیروئید کاهش می یابد. (۱۴ و ۱۵)

بازآرایی طبیعی استخوان درگیر یک تعادل بین جریان جذب استخوان و تولید آن است که استئوکلاست ها استخوان را از طریق اسید سازی و هضم پروتئولیتیک جذب می کنند و

استئوبلاست ها استروئید را داخل حفره جذبی ترشح می کنند.(۱۶) بازآرایی استخوانی یک پروسه حیاتی در کیفیت و قدرت استخوان است. سلول های متفاوت و مدیاتورها شامل مدیاتور های التهابی به وسیله تولید چندین مسیر سیگنال دهنده در این جریان تجدید حیات مشارکت دارند ، این مدیاتور ها شامل ترشح اندوکراین ، پاراکراین ، اتوکرین ، فاکتور های رشد و مدیاتور های ایمنی است که بازآرایی استخوان را تحت تاثیر می گذارند.(۱۷)

مولکول ضروری برای رشد استئوکلاست ها گیرنده فعال کننده هسته ای ( RANKL ) می باشد (۱۸) که بر روی سلول های precursor استئوبلاست ، استرومال مغز استخوان ، سلول های B و T بیان می شود.(۱۹)

RANKL به گیرنده مطابق RANK بر روی سلول های استئوکلاست متصل می شود (۲۰) و توسط گیرنده محلول استئوپروتجیرین ( OPG ) خنثی می شود که به وسیله سلول های خط استئوبلاستیک ساخته می شود.(۲۱) فاکتورهای کمک کننده متفاوتی این مسیر را تحت تاثیر قرار می دهند و الان در مرکز توجه هستند.بیشتر فاکتورهایی که بیان RANKL را از طریق استئوبلاست القا می کنند ، بیان OPG را نیز القا می کنند.(۲۲) فاکتور های سیستمیک مثل گلوکوکورتیکوئیدها ، ایمونوساپرسنت ها ، مواجهه مداوم با هورمون پاراتیروئید کسر RANKL به OPG را افزایش می دهند.(۲۳)

سیستم RANK ، RANKL ، OPG همچنین نشان داده شده که سلول های دندریتیک را تحریک کرده و سلول های T را فعال می کنند به همان صورتی که بلوغ سلول های B و پاسخ انتی بادی را تحریک می کنند که پیشنهاد دهنده این است که این سیستم نقش مهمی در هر دو سیستم اسکلتی و ایمنی دارد. (۲۴)

ترکیب مطالعات *In vitro* و *In vivo* ثابت کرده اند که استروژن تولید RANKL توسط سلول های استئوبلاستیک B و T را مهار می کند (۱۹) و همچنین تولید OPG را افزایش می دهد. (۲۵ و ۲۶) علاوه بر تاثیر استروژن روی بیان RANKL و OPG، استروژن همچنین تولید سایتوکاین های اضافی در استئوبلاست ها یا سلول های تک هسته ای مغز استخوان را تنظیم می کند بنابراین فعالیت استئوکلاست ها را در یک فرایند پاراکرین تسهیل می کند. (۲۷)

مدارکی که سایتوکاین های جذب کننده استخوان مثل ایتترلوکین ۱ و ۶ و  $TNF-\alpha$  و فاکتور محرک کلونی ماکروفاژها (m-CSF) و پروستاگلاندین ها ممکن است کاندیدای بالقوه برای واسطه شدن ازدست رفتن استخوان به دنبال کمبود استروژن باشند، در حال افزایش است. ایتترلوکین ۱ و فاکتور محرک کلونی در سیستم های مدل کمبود استروژن افزایش می یابند (۲۸ و ۲۹) این می تواند در استفاده از تولید انتاگونیست اختصاصی مهار شود (۳۰) به علاوه اثرات تحلیلی  $TNF-\alpha$  روی استخوان اثبات شده است و می تواند با استفاده از تیپ ۱ گیرنده  $TNF$  برعکس شود. (۳۱) چندین مطالعه دیگر نشان می دهد که ایتترلوکین ۶ نقش اصلی در ازدست رفتن استخوان به دنبال کمبود استروژن بازی می کند. (۳۲ و ۳۳)

نهایتا در اضافه به مهار تولید سایتوکاین های تحلیلی پرترفدار استروژن تولید فاکتور رشدی  $TGF-\beta$  را به وسیله سلول های استئوبلاستیک تحریک می کند. استروژن همچنین روی سلول های خط استئوکلاست اثر مستقیمی دارد بنابراین آپوپتوز این سلول هارا القا می کند و طول عمر استئوبلاست را به وسیله کاهش آپوپتوز آنها افزایش می دهد. (۳۴)

## ۱-۱-۲. عوامل خطر

دو فاکتور اصلی که روی خطر پیشرفت پوکی استخوان تاثیر می گذارند ، اندازه توده استخوانی اسکلت بالغ ( peak bone mass ) و درجه ای که در آن ازدست رفتن استخوان در سالهای بعدی اتفاق می افتد ، است . (۳۵)

در سال های اولیه بعد از توقف عملکرد تخمدان در یائسگی ازدست رفتن استخوان سرعت می یابد (۳۶) و توده استخوانی با سن شروع به کاهش یافتن می کند (۳۷) بنابراین در ادامه حداکثر توده استخوانی، سن خودش یک فاکتور خطر برای از دست رفتن استخوان است. (۳۸)

زنان بعد از یائسگی با وزن بدن کم ، با درصد پایین چربی بدن یا شاخص توده بدنی پایین در خطر بالای کاهش توده استخوانی و از دست رفتن سریع استخوان هستند. هر دو فاکتور مستقل در پوکی استخوان بعد از یائسگی می باشند. (۳۹)

نشان داده شده که در زنان سن ۶۵ سال و یا بالاتر هر دو تمرکز پایین استرادیول سرم ( $1 \leq \mu\text{g/ml}$ ) و تمرکز بالای گلوبولین اتصال شونده هورمون های جنسی سرم ( $5 > \text{pg/ml}$ )

خطر شکستگی هیپ و مهره ها را بدون ارتباط با BMD افزایش می دهند. (۴۰)

ارتباط قوی بین تاریخچه هایپرتریرویدیسم و خطر شکستگی هیپ در زنان مسن همچنین به طور مستقل از BMD ممکن است به اسیب طولانی مدت قوام استخوان ، عملکرد نوروماسکولر و یا قدرت ماهیچه ای نسبت داده شود . (۴۱) کاهش قدرت مشت کردن دست که ممکن است در اثر اختلالات شناختی ، بیماری های مفصلی ، نوروپاتی دیابتی و یا درد باشد یک فاکتور خطر مستقل قوی برای شکستگی در زنان بعد از سنین یائسگی است. (۴۲)